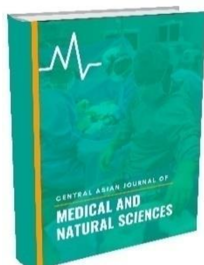
CENTRAL ASIAN JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES



Volume: 03 Issue: 04 | Jul- Aug 2022 ISSN: 2660-4159

http://cajmns.centralasianstudies.org

Гипергликемия: Стратегия Профилактики Различных Категорий Гипергликемий (Обзорная Статья)

1. Нодира Гафуровна Ашурова

Received 2nd Jun 2022,
Accepted 3rd July 2022,
Online 1st Aug 2022

[1] Бухарский Государственный Медицинский Институт

Резюме: Нарушение метаболизма глюкозы развивается, как правило, за много лет до манифестации диабета. Прогрессирующая инсулинорезистентность на этапе дисгликемии приводит к компенсаторной гиперинсулинемии и гиперпроинсулинемии, которые какое-то время позволяют поддерживать уровень глюкозы. В то же время благодаря улучшению качества медицинского обслуживания неуклонно увеличивается продолжительность жизни больных СД. Поэтому все чаще приходится решать проблемы осложнений СД. Их решение требует больших социальных, интеллектуальных и экономических затрат. Проведенные исследования свидетельствуют о необходимости разработки комплексных профилактических мероприятий и эффективности терапии нарушений метаболизма глюкозы на стадии предиабета.

Ключевые слова: гипергликемия, предиабет, профилактика, распространенность.

Актуальность сахарного диабета СД определяется его прогрессирующей заболеваемостью. Немногим менее чем за 20 лет число больных СД в мире увеличилось в 6 раз. На октябрь 2013 года 347 млн человек во всем мире болеют сахарным диабетом. К 2035 году, по данным IDF, СД будут страдать 592 млн человек. К 2040 г. количество больных увеличится до 642 млн (данные IDF за 2016 г.). Процент заболеваемости СД сместился из развитых стран Европы и США в развивающиеся страны Ближнего Востока, Азии, Африки и стран Карибского региона. Это связано прежде всего с постоянно увеличивающимся, носящим катастрофический характер, опережающим все прогнозы темпом роста заболеваемости. Так, по данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF), на сегодняшний день в мире один человек из 11 страдает СД, что в абсолютных значениях составляет 415 млн. Неуклонно повышается и ассоциированная с диабетом смертность. В 2015 г. зафиксировано 5 млн смертей вследствие СД (для сравнения – вследствие ВИЧ/СПИДа и туберкулеза умирает по 1,5 млн пациентов) [1].

Нарушения обмена глюкозы развивается, как правило, за много лет до манифестации сахарного диабета. Приблизительно у 70% лиц с нарушенными гликемией натощак и толерантностью к

глюкозе существует риск развития сахарного диабета 2 типа. Кроме того, данные состояния сами по себе ассоциируются с поражением сосудов разного калибра, а также нервной системы.

Проведенные исследования свидетельствуют о необходимости разработки комплексных профилактических мероприятий и эффективности терапии нарушений метаболизма глюкозы на стадии предиабета. Важное место в медикаментозной коррекции указанных состояний занимает метформин. Эффективность и безопасность препаратов метформина доказана результатами многочисленных исследований. В то же время благодаря улучшению качества медицинского обслуживания неуклонно увеличивается продолжительность жизни больных СД. Поэтому все чаще приходится решать проблемы осложнений СД. Их решение требует больших социальных, интеллектуальных и экономических затрат. Так, в 2015 г. в мире расходы здравоохранения на оказание помощи пациентам с СД превысили 650 млрд долларов США, 14 млрд – вклад Российской Федерации [1]. Колоссальные экономические расходы и социальный ущерб, связанные с высокой распространенностью СД, большой частотой развития сосудистых осложнений, ранней инвалидизацией и смертностью при этом заболевании, обусловливают государственную важность организации системы учета и клинико-эпидемиологического мониторинга СД, что определило развитие структуры регистра СД в качестве одного из приоритетных направлений в медицине.

В структуре заболеваемости диабетом большая доля приходится на СД 2 типа – 80–95% случаев. Бессимптомное течение и, как следствие, позднее выявление вносят дополнительный вклад в увеличение частоты развития осложнений СД 2 типа, которые, как правило, обусловливают тяжесть заболевания и являются причиной высокой инвалидизации и смертности. Поражения сосудов, сердца, почек, нервной системы, органов зрения остаются важнейшими нерешенными проблемами медицины всего мира, в особенности стран с низким и средним уровнем развития – более 80% смертельных случаев, ассоциированных с СД, зафиксировано именно в этих странах Макроангиопатией обусловлено приблизительно 70% смертей больных СД 2 типа. Доказано, что риск инфарктов при развитии СД повышается как у мужчин, так и у женщин – в 3,7 и 5,9 раза соответственно, риск кровоизлияния в мозг – в среднем в шесть раз. При этом более половины больных, которым впервые диагностирован СД 2 типа, уже имеют диабетические осложнения разных стадий [2]. Диабетическая нейропатия у таких пациентов отмечается в 60–90% случаев, диабетическая нефропатия – примерно в 41% [3]. Последняя через десять лет приводит к развитию почечной недостаточности. Ангиоретинопатия диагностируется у 38% больных СД. Заболевание не ассоциируется со смертельными исходами, однако повышает риск потери зрения в 25 раз [3]. Именно поэтому усилия ученых всего мира направлены на разработку способов оптимизации диагностики и медицинской помощи пациентам с СД 2 типа. Однако из поля зрения выпадают состояния, предшествующие развитию хронической гипергликемии. Как известно, постановка диагноза СД осуществляется на основании уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) или глюкозы в плазме. Показатели гликемии, превышающие нормальные, но не достигающие диагностических критериев, очень часто не учитываются. Однако в этой ситуации уже можно говорить о предиабете или предиабетической дисгликемии [4].

Нарушение метаболизма глюкозы развивается, как правило, за много лет до манифестации диабета. Прогрессирующая инсулинорезистентность на этапе дисгликемии приводит к компенсаторной гиперинсулинемии и гиперпроинсулинемии, которые какое-то время позволяют поддерживать уровень глюкозы. Наряду с этим нарушаются секретирующая функция бета-клеток и их способность поддерживать эугликемию [5]. В результате развиваются нарушение гликемии натощак (НГН) и/или нарушение толерантности к глюкозе (НТГ). При первом состоянии повышение уровня глюкозы не сопровождается увеличением

постпрандиальной гликемии. При втором – повышается уровень постпрандиальной глюкозы при нормальном уровне глюкозы натощак. Необходимо отметить, что согласно отечественным клиническим рекомендациям комбинация указанных состояний также относится к НТГ [3]. В то же время Американская диабетическая ассоциация (American Diabetes Association – ADA) подразделяет НТГ на изолированную (при абсолютно нормальных значениях глюкозы натощак) и комбинированную НТГ и НГН (увеличение тощаковой и постпрандиальной гликемии, не достигающее диабетических значений) [4].

Распространенность предиабетических состояний изучена во многих популяционных исследованиях. При анализе нескольких работ (более чем 4,5 тыс. обследованных) НТГ, НГН и их комбинация выявлены в среднем в 6, 21 и 9% случаев соответственно [7].

Таким образом, очевидно, что распространенность дисгликемии существенно выше, чем распространенность выраженной гипергликемии, которая и верифицируется как СД. Следует также отметить, что у обследованных с субдиабетическими значениями глюкозы значения HbA1c соответствовали референсным, что еще раз подтверждает малоинформативность данного показателя при скрининге предиабета.

Необходимость верификации указанных нарушений продемонстрирована в нескольких исследованиях [6, 8, 9]. Доказано, что прогрессирование инсулинорезистентности и нарушение продукции инсулина приводят к развитию СД 2 типа. Около 70% лиц с НГН и/или НТГ подвержены указанному риску в будущем [6]. Результаты исследования DPP свидетельствуют, что ежегодно у 10% обследованных происходит манифестация СД [10]. При этом у лиц с комбинацией НТГ и НГН риск развития СД значительно выше – за три года СД диагностировался в 56% случаев. В группе НТГ этот показатель составил 34% [9]. Нормализация показателей глюкозы при сочетании НТГ и НГН наблюдалась в 18% случаев, только при наличии НТГ – в 32% [29].

В проведенном среди лиц узбекской национальности без нарушений углеводного обмена низкий исследовании повышенный и умеренный риск по вопроснику FINDRISK (ниже 15 баллов) имели 94,6% обследованных. Среди лиц с НГН только 25% имели высокий риск развития СД 2-го типа (от 15 до 20 баллов), 21% имели умеренный риск, 33% – повышенный риск (от 7 до 11 баллов) и 21% – низкий риск (ниже 7 баллов). Среди лиц с НТГ только 28,4% имели высокий риск развития СД 2-го типа, 25,9% имели умеренный риск, 28,4% – повышенный риск и 17,3% – низкий риск. Среди лиц с выявленным во время скрининга СД только 33,9% имели высокий (30%) и очень высокий (3,9%) риск развития СД 2-го типа, тогда как 27,6% имели умеренный риск, 30% – повышенный риск, 8,7% – низкий риск развития СД 2-го типа. То есть если бы при активном выявлении СД 2-го типа среди лиц узбекской национальности мы проводили бы ОТТГ только лицам с высоким и очень высоким риском СД 2-го типа согласно вопроснику FINDRISK, мы бы не выявили СД у 66,3% лиц [8]. Эти результаты и послужили основанием для проведения многофакторного анализа риска развития СД 2-го типа среди лиц узбекской национальности и разработки собственной программы оценки риска с учетом новых референсных значений таких антропометрических показателей, как ОТ, ОБ и ИМТ.

Повышенный интерес ученых к дисгликемии обусловлен также риском поражения микро- и макрососудов, а также нервной системы. Так, субдиабетическое нарушение углеводного обмена признано фактором риска макроваскулярных катастроф. Речь, в частности, идет о миокардиальном инфаркте, инсульте и внезапной сердечной смерти [11, 12]. Концентрация кардиального тропонина, являющегося маркером острого коронарного синдрома [13], также была достоверно повышена при НТГ и СД – 6,4 и 10,8% пациентов соответственно по сравнению с 3,7% эугликемических обследованных [14]. Приведенные данные позволили

сделать вывод о повышении сердечно-сосудистого риска и субклиническом повреждении сердца при дисгликемии.

Подтверждено также развитие микрососудистых осложнений при дисгликемии. Даже в отсутствие прогрессирования дисгликемии у 7,9% пациентов наблюдалось развитие ретинопатии. У больных СД частота встречаемости указанного осложнения составляет 12,6% [15]. Распространенность полинейропатии при НТГ – 13% случаев, НГН – 11%, манифестации СД – 28% случаев [16].

Высокий процент лиц с отягощенным семейным анамнезом сахарного диабета, которые, тем не менее, не обращались к врачу по месту жительства и у которых СД был выявлен только в ходе проведенного нами исследования, свидетельствует о недостаточном функционировании Школ Самоконтроля и об особенностях узбекской популяции, в которой случаи диабета скрываются от родственников до развития инвалидизирующих осложнений.

Следовательно, раннее нарушение углеводного обмена нельзя рассматривать как формальное, пограничное состояние перехода от нормогликемии к развитию СД. Дисгликемия сама по себе сопряжена с достоверным увеличением риска развития диабетических осложнений (нейропатии, ретинопатии) и ассоциированных с диабетом заболеваний (прежде всего сердечно-сосудистых). Поэтому, безусловно, наличие НТГ и НГН требует не только наблюдения за уровнем глюкозы пациентов, но и активных диагностических и лечебных мероприятий. Таким пациентам необходима также терапия артериальной гипертензии, дислипидемии и абдоминального ожирения. Эти заболевания часто сопутствуют дисгликемии и являются компонентами метаболического синдрома.

Рекомендации пациентам с СД 2 типа и предиабетом по сути аналогичны: немедикаментозная терапия, направленная на снижение массы тела [4, 17] (диета, повышение физической активности), и медикаментозная, направленная на лечение ожирения и коррекцию основного патогенетического звена СД 2 типа – инсулинорезистентности.

Препаратом выбора для улучшения чувствительности к инсулину является метформин. Согласно существующим европейским, американским и российским стандартам он считается препаратом первой линии терапии СД 2 типа. Предиабетическая дисгликемия в большинстве стран не служит показанием для назначения препарата, однако в ряде национальных стандартов, например Польши, Турции и Филиппин, рекомендовано назначать метформин при предиабете. Обоснованием послужили результаты исследований механизмов действия метформина.

Антигипергликемический эффект метформина связан со снижением инсулинорезистентности, что приводит к уменьшению выработки глюкозы в печени [18]. Препарат также способствует увеличению утилизации глюкозы мышцами, не повышая продукцию лактата и улучшая связывание инсулина с рецептором инсулина, активируя фосфорилирование и повышая активность тирозинкиназы рецептора к инсулину [20]. В гепатоцитах метформин активирует рецептор инсулина независимо от инсулина, что обусловлено влиянием на субстрат инсулинового рецептора [21]. Предполагают, что препарат воздействует на аденозинмонофосфат-активируемую протеинкиназу (АМПК) – сенсор клеточной энергетики, активируемый при метаболическом стрессе. Вследствие активации АМПК продукция глюкозы печенью подавляется. Это способствует улучшению чувствительности к инсулину и утилизации глюкозы мышцами, а также окислению жирных кислот. На активность АМПК также могут влиять физическая активность, отдельные гормоны, цитокины и медикаменты [22]. Активация метформином АМПК носит дозозависимый характер. Она приводит к подавлению ацетил-КоА-карбоксилазы и уменьшению экспрессии

синтазы жирных кислот в гепатоцитах [23]. Препарат способен увеличивать инсулиннезависимую утилизацию глюкозы печенью [24].

Еще один механизм действия метформина обусловлен влиянием на инкретинзависимые механизмы регуляции метаболизма глюкозы. Установлено, что препарат увеличивает концентрацию инкретинов, в первую очередь глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1), в значительной степени обусловливающего прандиальный инсулиновый ответ [25, 26]. Этот механизм можно объяснить и снижающейся под действием метформина активностью дипептидилпептидазы 4 – физиологического инактиватора ГПП-1 [26]. Метформин также может вызывать активацию экспрессии ГПП-1-рецепторов на поверхности бета-клеток поджелудочной железы [27].

Метформин положительно влияет на гомеостаз глюкозы путем коррекции инсулярных нарушений вследствие островковых амилоидных отложений. Известно, что накопление амилоида приводит к уменьшению массы бета-клеток. В результате снижается продукция инсулина. Препарат уменьшает активность и накопление этого белка [28].

Таким образом, положительное влияние метформина на метаболизм глюкозы не ограничивается коррекцией инсулинорезистентности. Он оказывает воздействие и на второй важнейший патогенетический механизм развития СД 2 типа и дисгликемии – нарушение синтеза инсулина, как базального (через островковый амилоид), так и стимулированного (через ГПП-1).

Кроме того, доказана способность метформина подавлять липогенез через независимые от аденозинмонофосфата пути регуляции формации адипоцитов. Метформин положительно влияет на процессы остеогенной дифференцировки. Следовательно, может быть перспективным в терапии остеопороза и переломов костей [27, 30].

Как было отмечено выше, лица с НТГ и/или НГН относятся к группе высокого риска развития не только СД, но и сердечно-сосудистых патологий. Эффективность метформина в улучшении прогноза развития сердечно-сосудистых заболеваний продемонстрирована в исследовании UKPDS [31]: зафиксировано клинически значимое снижение риска целого ряда неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, смертности от всех причин. За десять лет наблюдения отмечено уменьшение риска развития инфаркта миокарда на 39% [32]. Вне зависимости от уровня HbA1c метформин снижал частоту смертей, ассоциированных с СД, и инфарктов миокарда [22]. Результаты еще одного плацебоконтролируемого исследования также подтвердили улучшение прогноза относительно развития сердечно-сосудистой патологии у пациентов, получавших метформин [13].

Проводимое в настоящее время мультицентровое проспективное исследование GLINT должно окончательно установить степень эффективности метформина в профилактике сердечно-сосудистых исходов у лиц с предиабетом [24].

На данный момент собрана большая доказательная база в отношении антидиабетической эффективности метформина на стадии предиабета.

Наиболее интересным и продолжительным было исследование DPP [10], в котором приняло участие более 3 тыс. лиц с НТГ и, как следствие, очень высоким риском развития СД. Первая группа помимо выполнения стандартных рекомендаций по изменению образа жизни получала метформин, вторая – только немедикаментозное лечение. Контрольную группу составили лица с НТГ, получавшие плацебо. В основной части исследования (три года наблюдения) установлено, что по сравнению с группой плацебо риск манифестации СД в группе метформина снизился на 31%, в группе интенсивной модификации образа жизни –

на 58%. Особый интерес вызывает анализ эффективности метформина внутри группы. Показано, что риск развития диабета снижался в большей степени у молодых участников исследования – пропорционально индексу массы тела и уровню глюкозы. Эффект терапии метформином у данных лиц оказался сравним с эффектом интенсивной модификации образа жизни [10]. По окончании этой части исследования DPP наблюдение за пациентами было продолжено (исследование DPP OS, длительность – семь лет). Результаты исследования DPP OS продемонстрировали, что сочетание метформина и интенсивной коррекции образа жизни способствует снижению риска развития диабета на 13%. В отсутствие метформина указанный риск увеличился на 5% [26].

Таким образом, изменение образа жизни и прием метформина ассоциируются с достоверным уменьшением риска манифестации СД (34 и 18% соответственно) по сравнению с плацебо [33].

Аналогичные исследования A. Ramachandran и соавт. с участием более 500 лиц с предиабетом показали сопоставимый эффект метформина и изменения образа жизни. За два с половиной года риск развития СД в группах метформина, изменения образа жизни, метформина и модификации образа жизни снизился на 26,4, 28,5 и 28,2% соответственно по сравнению с контрольной группой [4, 7].

В другом трехлетнем исследовании, проведенном Y. Wenying и соавт., получены одинаковые результаты в отношении снижения риска развития СД при терапии метформином и ингибитором альфа-глюкозидазы акарбозой: 88 и 87% соответственно. Интенсивное изменение образа жизни способствовало сокращению указанного риска только на 43% [28].

Протективные свойства метформина при НТГ подтверждены C.L. Li и соавт. [39]. Снижение риска развития СД в основной группе по сравнению с группой плацебо составило 66%.

M.Z. Iqbal Hydrie и соавт. у более чем трехсот человек с нарушением метаболизма глюкозы зафиксировали уменьшение риска развития СД в группах метформина и интенсивной модификации образа жизни – на 76,5 и 71% соответственно [24].

Приведенные данные стали поводом внесения изменений в рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [3]. Именно поэтому пациентам группы риска развития СД 2 типа помимо активного изменения образа жизни (диеты и регулярной физической активности) показана также терапия метформином. Лицам с НТГ и НГН метформин назначается в дозе 250–850 мг два раза в сутки, особенно пациентам моложе 60 лет с индексом массы тела > 30 кг/м^2 [3].

Сказанное выше позволяет утверждать, что единственным способом кардинально изменить ситуацию с катастрофическим ростом заболеваемости СД и ассоциированной с ним патологией является его профилактика. На стадии предиабета доказанной эффективностью в отношении снижения риска развития СД 2 типа среди медикаментозных методов лечения обладает только метформин. Препарат хорошо зарекомендовал себя на протяжении многих лет применения.

Литература

1. Алимов А.В., Хайдарова Ф.А., Бердыкулова Д.М. и др. Основные показатели эндокринологической службы Республики Узбекистан за 5 лет (2013-2017 гг.) // Информационно-статистический сборник. – Ташкент, 2019. – 32 с.

2. Акимбаева Ж. Распространенность артериальной гипертензии и современные проблемы ее контроля // Медицина и экология. – 2014. – №4 –С. 73.

3. Ашурова Нодира Гафуровна и Хазифа Хикматовна Тухтаева 2021. Роль симуляционного обучения в формировании профессиональной компетентности студентов медицинского

вуза. Academicia Globe: межнаучные исследования. 2, 6 (июнь 2021 г.), 303–307. DOI: https://doi.org/10.17605/OSF.IO/VFGK4.

4. Ашурова Н.Г., Кароматов И.Дж., Амонов К.У. Медицинское значение грейпфрута // Биология и интегративная медицина. 2017. №2. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/
5. Ашурова Н.Г. О натуре лекарственных средств в древневосточной медицине //Биология и интегративная медицина. 2016. №2. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/o-nature-lekarstvennyh-sredstv-v-drevnevostochnoy-meditsine
6. Бутрова С.А. От эпидемии ожирения к эпидемии сахарного диабета // Междунар. эндокринол. журн. – 2013.– №2 (50).
7. ВОЗ. Информационный бюллетень. – Июнь, 2016.
8. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19, №2. – С. 104-112.
9. Дедов И.И., Шестакова М.В., Андреева Е.Н., и др. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика; Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – М., 2011.
10. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. –8th ed. –Brussels: IDF, 2017.
11. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2018 // Diab. Care. – 2018. – Vol. 41 (Suppl 1). – P. S1-S2.
12. International Diabetes Federation: Diabetes Atlas. – 7th Edition // IDF (Brussels), 2015. – P. 11-47.
13. Lammi N., Taskinen O., Moltchanova E. et al. A high of type 1 diabetes and an alarming increase in the incidence of type 2 diabetes among young adults in Finland between 1992 and 1996 // Diabetologia. – 2007. – Vol. 50. – P.1393-400.
14. Leasher J.L., Bourne R.R., Flaxman S.R. et al. Global estimates on the number of people blind or vistimates on the number of people blind or visually impairedby diabetic retinopathy: a meta-analysis from 1990 to 2010 //Diab.Care.-2016.-Vol.39.-P.1643-1649.
15. Geiss L.S., Herman W.H., Smith P.J. Mortality in non-insulin-dependent diabetes // M.I. Harris, C.C. Cowie, M.P. Stern etal.; eds. Diabetes in America. – 2nd ed. – Washington, DC: Diabetes Data Group, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 1995. – P. 233-257.
16. Hansen L.J., de Fine-Olivarius N., Siersma V. 16-year excess all-cause mortality of newly diagnosed type 2 diabetic patients: a cohort study // BMC Public Health. – 2009. – Vol. 9. – P. 400.
17. Проект «Совершенствование системы здравоохранения» (Здоровье-3)» Министерства здравоохранения и Всемирного банка, Всемирная организация здравоохранения, 2015 г. «Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в Республике Узбекистан» (STEPS ВОЗ, 2014 г.): Отчет. – Ташкент. – 94 с.
18. Резолюция Генеральной Ассамблеи ООН №61
19. Hansen L.J., Siersma V., Beck-Nielsen H., de Fine Olivarius N. Structured personal care of type 2 diabetes: a 19 year follow-up of the study Diabetes Care in General Practice (DCGP) // Diabetologia. – 2013. – Vol. 56, №6. – P. 1243-1253.

20. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. HOT (Hypertension Optimal Treatment) Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertsion: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. HOT study group // Lancet. – 1998. – Vol. 351. – P. 1755-1762.
21. Katakami N. Mechanism of Development of Atherosclerosis and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus // J. Atheroscleros. Thromb. – 2018. – Vol. 25, №1. – P. 27-39.
22. Kelly P.J., Clarke P.M., Hayes A.J. et al. Predicting mortality in people with type 2 diabetes mellitus after major complications: a study using Swedish National Diabetes Register data //Diab. Med. – 2014. – Vol. 31, №8. – P. 954-962.
23. Kobayashi M., Zochodne D.W. (Diabetic neuropathy and the sensory neuron: new aspects of pathogenesis and their treatment implications // J. Diab. Invest. Acc. Author Manuscript. – 2018. – P. 1-41.
24. Krick T.W., Bressler N.M. Recent clinically relevant highlights from the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network // Curr. Opin. Ophthalmol. – 2018. – №3. – P. 1-7.
25. Leasher J.L., Bourne R.R., Flaxman S.R. et al. Global estimates on the number of people blind or visually impaired by diabetic retinopathy: a meta-analysis from 1990 to 2010 // Diab. Care. – 2016. – Vol. 39. – P. 1643-1649.
26. Leung A.A., Padwal R.S. Blood Pressure-Lowering Targets in Patients with Diabetes Mellitus // Canad. J. Cardiol. –2017. – Vol. S0828-282X, №17. – P. 31147-31149.
27. Madonna R., Pieragostino D., Balistreri C.R. et al. Diabetic macroangiopathy: Pathogenetic insights and novel therapeutic approaches with focus on high glucose-mediated vascular damage // Vasc. Pharmacol. – 2018. – S1537-1891, №17.– P. 30322-1.
28. The ACCORD Study Group // Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus // New Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 362. – P. 1575-1585.
29. Тошева Х., Кайимова Д. И. Метаболик синдромнинг ривожланишида ирсиятнинг ахамияти //Биология и интегративная медицина. – 2017. – Т. 1. – С. 132.
30. Клычева М. А. и др. Роль психологии семейного воспитания в формировании поведенческих реакций у подростков //Наука молодых–Eruditio Juvenium. – 2015. – №. 2. – С. 75-79.
31. Bekmurodovna T. K., Chorievich Z. A. Study of frequency indicators of comorbid states at different functional classes of heart failure //ACADEMICIA: An International Multidisciplinary Research Journal. – 2021. – Т. 11. – №. 3. – С. 2556-2560.
32. Bekmurodovna T. K. et al. Comorbid States in Patients with Chronic Heart Failure. Regional Level of the Problem (Preliminary Study) //Journal of Cardiovascular Disease Research. – 2020. – Т. 11. – №. 2. – С. 59-65.
33. Bekmurodovna T. K., Gadaevich G. A. Dynamics of Renal Fibrosis Markers on the Basis of Complex Treatment in Chronic Heart Failure with Anemia. – 2021.